

Biosimilars even effectief en veilig als dure biologicals

Goed gekopieerd

dr. Anton Franken,
internist Isala klinieken, lid
College ter Beoordeling van
Geneesmiddelen (CBG)

dr. Frits Lekkerkerker,
oud-voorzitter CBG, oud-lid
werkgroep biosimilars Euro-
pean Medicines Agency (EMA)

Net als generieke geneesmiddelen kunnen biosimilars de kosten van de gezondheidszorg aanzienlijk drukken. Toch lijkt er bij artsen, apothekers en patiënten weerstand te bestaan tegen deze goedkopere varianten van biotechnologische medicijnen.

Correspondentieadres:
a.a.m.franken@isala.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling
gemeld.

Generieke geneesmiddelen zijn producten waarvan de werkzame stof een exacte kopie is van het originele geneesmiddel. Na het verloop van de wettelijke beschermingsperiode of van het octrooi mogen generieke bedrijven deze moleculen kopiëren en registreren. Het dossier voor registratie is

beperkt van omvang en bevat naast een compleet chemisch-farmaceutisch deel alleen een studie naar de bio-equivalentie tussen het oorspronkelijke merkproduct en het generieke middel. Bio-equivalentie betekent dat de beide middelen een gelijkwaardig bloedspiegelverloop hebben in de tijd. Werking en veiligheid zijn dan gelijk. Dierproeven of klinisch onderzoek zijn in dat geval wettelijk niet meer nodig; voor die gegevens kan de generieke fabrikant verwijzen naar het oorspronkelijke dossier. De generieke-geneesmiddelenmarkt in Nederland is sterk gegroeid: van een aandeel van 20 procent in 1994 naar inmiddels meer dan 50 procent.

Groeihormonen

Biotechnologische geneesmiddelen (biologicals) vormen een van de snelst groeiende segmenten in de farmaceutische industrie. Biologicals zijn geneesmiddelen die als actieve substantie biotechnologisch-afgeleide eiwitten bevatten. Dat wil zeggen: gemaakt door levende (genetisch gemodificeerde) cellen of organismen. Belangrijke groepen biologische geneesmiddelen zijn groeihormonen, TNF-alfablokkers, interferonen, erythropoëten, insulinen, koloniestimulerende factoren en monoklonale antilichamen.

De ontwikkeling van met name monoklonale antilichamen binnen de oncologie neemt een



Biotechnologische geneesmiddelen (biologicals) vormen een van de snelst groeiende segmenten in de farmaceutische industrie.

beeld: Ratiopharm

hoge vlucht. Ze zijn een belangrijk onderdeel geworden van het therapeutisch arsenaal. De verwachting is dat in 2010 deze dure biofarmaceutische producten 25 procent van de farmaceutische omzet en 50 procent van alle nieuwe toepassingen zullen omvatten.

Kopieën - en dus goedkopere versies - van deze biologische geneesmiddelen worden wel biosimilars genoemd. Omnitrope, een biotechnologisch geproduceerd groeihormoon, gemaakt door Sandoz, was in 2006 de eerste geregistreerde biosimilar op de Europese markt. Het referentieproduct was Genotropin (Pfizer). Inmiddels zijn ook de eerste drie biosimilars van erythropoëtine (epoëtine) in 2007 geregistreerd en de verwachting is dat vele andere biosimilars zullen volgen.

Levende systemen

Biosimilars zijn niet vergelijkbaar met traditionele generieke geneesmiddelen. De Europese

registratieautoriteit EMEA beschouwt ze als een opzichzelfstaande groep nieuwe producten (*similar biological medicinal products*). Biosimilars kennen dezelfde aandachtspunten wat betreft de kwaliteit als biologicals. Kenmerkend is het complexe productieproces van deze geneesmiddelen in levende systemen (gemodificeerde cellijnen of organismen) waardoor in theorie variaties in de actieve stof kunnen ontstaan. Dit zou aanzienlijke verschillen kunnen opleveren die consequenties hebben voor kwaliteit, werking en bijwerkingen. Vandaar dat additionele eisen worden gesteld aan de vergelijkbaarheid van kopie en referentieproduct.

Dit vereiste vergelijkingsproces wordt ook wel *comparability exercise* genoemd. Dit moet in de eerste plaats vanuit chemisch-farmaceutisch oogpunt gebeuren, wat met hedendaagse technieken goed mogelijk is. Daarnaast moet vergelijkbaarheid met behulp van dierfarmacologisch en klinisch onderzoek worden aange-

Monoklonale antilichamen vormen binnen de oncologie een belangrijk onderdeel van het therapeutisch arsenaal.



SAMENVATTING

- Biosimilars zijn kopieën en goedkope versies van biotechnologische geneesmiddelen (biologicals).
- Deze eiwitten kenmerken zich door een complexe structuur en dito productieproces. Vandaar dat in het registratiedossier additionele eisen worden gesteld aan de vergelijkbaarheid van kopie en referentieproduct.
- Bij registratie echter zijn biosimilars even effectief en veilig, en dus uitwisselbaar.
- Substitutie dient alleen in overleg met de arts plaats te vinden.

toond. Dezelfde dosis moet eenzelfde klinische werkzaamheid hebben, maar dit hoeft niet voor alle indicaties te worden aangetoond. Volgende is dit te doen voor de meest gevoelige indicatie of klinische test. Hiervoor is specifiek onderzoek nodig dat het kleinste verschil in effectiviteit ook daadwerkelijk aantoont. Dit is afhankelijk van het product. Voor groeihormoon (GH) moet die gelijke effectiviteit worden aangetoond bij naïeve GH-deficiënte jonge kinderen. Indien de werkzaamheid voor andere indicaties op hetzelfde werkingsmechanisme is gebaseerd, kunnen ook de andere indicaties worden geaccepteerd.

Bijwerkingen

Aan het registratiedossier voor een biosimilar worden dus veel meer eisen gesteld dan aan een dossier voor een generiek geneesmiddel. De EMEA heeft naast algemene richtlijnen voor biologicals ook productgroepspecifieke richtsnoeren vastgesteld. Net als voor andere biologicals gelden voor biosimilars strenge eisen wat betreft de veiligheid van het nieuwe product in relatie tot het originele product, waarvan het veiligheidsprofiel bekend is. Er moet worden gekeken of er onverwachte bijwerkingen zijn of dat er een verschil is in de frequentie van veelvoorkomende bijwerkingen.

Naast de herkomst van de actieve stof kunnen hulpstoffen en conserveringsmiddelen van invloed zijn op het eindproduct. Er is speciale aandacht voor eventuele immunogeniciteit.

Alle biologische geneesmiddelen hebben een risico op het ontwikkelen van specifieke antilichamen. Uiteraard mag dit bij een biosimilar beslist niet hoger zijn dan bij het originele product. Ook al zijn de resultaten tot nu toe geruststellend, toch worden nog nadere eisen gesteld

om dit verder te bevestigen na registratie. Soms worden er beperkingen aan het gebruik gesteld. De epoëtinebevattende biosimilars zijn uitsluitend goedgekeurd voor intraveneus gebruik. Er waren onvoldoende gegevens over de veiligheid bij subcutane toediening. Het is bekend dat subcutane toediening in het algemeen een groter risico op ontwikkeling van antilichamen kent, vandaar de beperking.

Uitwisselbaar

Als een biosimilar door de EMEA is geregistreerd, kunnen we ervan uitgaan dat een biosimilar ten minste net zo veilig, effectief en van


een vergelijkbare kwaliteit is als het originele product. Desalniettemin is er na introductie op de markt wel een verschil in ervaring tussen de beide producten. Hoe zal de biosimilar zich feitelijk gedragen als deze wordt toegepast bij grote groepen patiënten, bijvoorbeeld wat betreft zeldzame bijwerkingen en eventuele immunogeniciteit.

In principe geldt dezelfde zorg voor originele biologicals. Immers ook deze originele producten ondergaan wijzingen in het productieproces die gevolgen kunnen hebben voor de veiligheid. Het optreden van *pure red cell aplasia* (PRCA) bij Eprex, jaren nadat het op de markt kwam, is daarvan een voorbeeld. Vandaar dat de EMEA van de fabrikant een *pharmacovigilance*-programma (geneesmiddelbewaking) eist na registratie. Net zoals dat gebeurt bij andere biologische geneesmiddelen moeten patiënten die met een biosimilar worden behandeld, intensief worden gevolgd.

Biosimilars zijn dus therapeutisch gelijkwaardig en derhalve uitwisselbaar. Substitutie is iets anders en speelt veelal op het niveau van de (ziekenhuis)apotheek. Voor biosimilars mag dit naar onze mening alleen in overleg met de behandelend arts. Goede samenwerking tussen arts, apotheker en patiënt is hierbij een voorwaarde. Als er toch bijwerkingen optreden, dan is het van groot belang dat duidelijk is welk preparaat en uit welke batch de patiënt een middel heeft gebruikt.

Bij het gebruik van groeihormoonpreparaten speelt naast de keuze voor een bepaald groeihormoon ook de keuze van de patiënt voor een bepaald toedieningsstelsel (pen voor dagelijkse subcutane injectie) gekoppeld aan een specifiek groeihormoonpreparaat een rol. Dit aspect moet worden meegewogen bij substitutie.

Database

Er is eigenlijk geen reden om terughoudend te zijn met het gebruik van biosimilars. Biosimilars zijn bij registratie even effectief en veilig als het originele referentieproduct. Echter elk nieuw biotechnologisch middel (dus ook een biosimilar) herbergt potentieel onbekende risico's. Zeer kleine verschillen in effecten op lange termijn en zeldzame bijwerkingen tussen biosimilar en origineel product kunnen alleen worden opgespoord door middel van langdurige follow-uponderzoeken bij grote groepen patiënten. Alle partijen die zijn betrokken bij biosimilars zouden moeten investeren in de opbouw van een breed beschikbare database met veiligheidsgegevens. 

Elk nieuw biotechnologisch middel herbergt potentieel onbekende risico's



Meer informatie over biosimilars vindt u via dit artikel op www.medischcontact.nl.